

И. А. Стракова, Л. Г. Делятицкая, М. В. Петрова,
А. Я. Страков

РЕАКЦИИ 3-МЕТИЛ-1-(2-ПИРИДИЛ)- 4-ХЛОР-5-ФОРМИЛ-6,7-ДИГИДРОИНДАЗОЛА

В реакциях 3-метил-1-(2-пиридил)-, 3-метил-1-фенил- и 3-метил-1,6-дифенил-4-хлор-5-формил-6,7-дигидроиндазолов с гуанидином, бенз-, 3- и 4-пиридинкарбаминами получены соответствующие 8-замещенные 1-метил-3-(2-пиридил)- и 1-метил-3-фенил-4,5-дигидропиразоло [5,4-*h*]хиназолины. Из тех же производных индазола с уксусным ангидридом получены 4-ацетокси-5-формилпроизводные, а с гидроксиламином — 4-хлор-5-гидроксииминометил-6,7-дигидроиндазолы. Взаимодействие 4-ацетокси-1-(2-пиридил)-5-формил-6,7-дигидроиндазола с гидроксиламином дает 8-метил-6-(2-пиридил)-4,5-дигидроизоксазол [5,4-*e*] индазол, а дегидратация 5-гидроксииминометил-3-метил-4-хлор-6,7-дигидроиндазола — 4-хлор-5-цианопроизводное. Исследовано взаимодействие последнего с нуклеофильными реагентами.

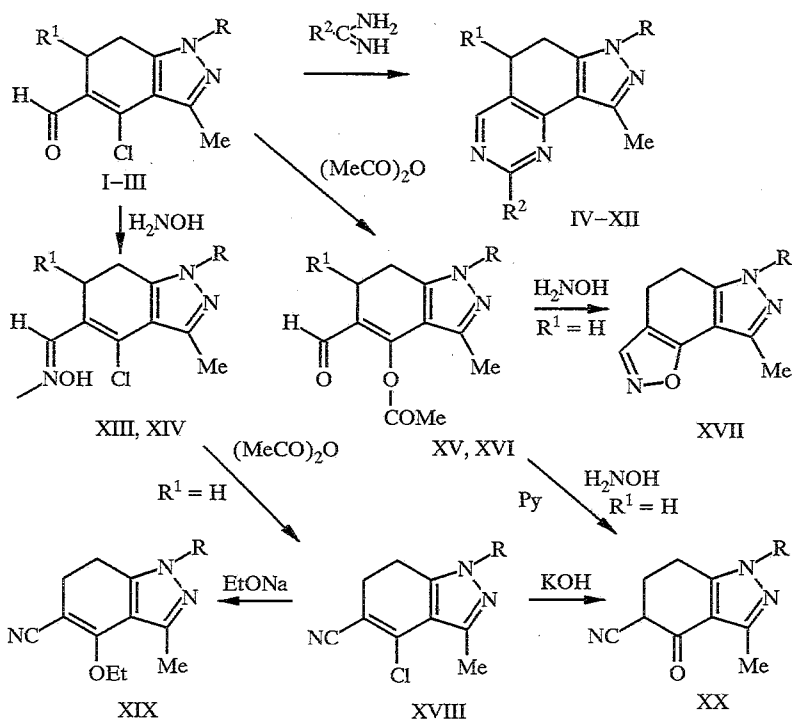
Ранее нами проведено модифицирование индазолов в реакциях 3-метил-1-(2-пиридил)-5-формил-4-хлор-6,7-дигидроиндазолов (I, II) с гидразинами, *o*-фенилендиамином и некоторыми C-нуклеофилами [1]. В настоящей работе рассматриваются реакции β -хлоральдегидов I—III с гуанидином, амидами и гидроксиламином, приводящие соответственно к пиразоло [5,4-*h*]хиназолинам (IV—XII) и изоксазол [5,4-*e*] индазолу (XVII).

Кипячение хлоральдегидов I и II с карбонатом гуанидина, гидрохлорида бензамина, 3- и 4-пиридинкарбаминов в этаноле в присутствии этилата натрия привело к соответствующим 8-замещенным-1-метил-3-(2-пиридил)-4,5-дигидропиразоло- [5,4-*h*]хиназолинам (IV—IX). В реакции с 3- и 4-пиридинкарбаминами вступает и 3-метил-1-фенил-5-формил-4-хлор-6,7-дигидроиндазол III [2].

Строение пиразоло [4,5-*d*]хиназолинов IV—XII подтверждается данными ИК спектров и спектров ПМР (табл. 1). Так, первичная аминогруппа соединения IV характеризуется частотами валентных колебаний 3350 и 3150 см^{-1} , а в спектре ПМР — двухпротонным сигналом δ 5,52 м. д.

Реакции хлоральдегидов I и II с гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине приводят к оксимах XIII и XIV. Хлоральдегиды I, III при кипячении с уксусным ангидридом образуют 4-ацетоксипроизводные XV и XVI. В ИК спектрах енолацетатов XV и XVI карбонильные группы характеризуются поглощением при 1774 (XV) и 1764 см^{-1} (XVI). Обработка 4-ацетокси-5-формилиндазола XV гидроксиламином приводит к изоксазол [5,4-*e*] индазолу XVII.

Альдоксим XIII кипячением в уксусном ангидриде легко дегидратируется в 3-метил-1-(2-пиридил)-4-хлор-5-циано-6,7-дигидроиндазол (XVIII). Нуклеофильное замещение атома хлора в последнем осуществлено действием алкоголята натрия, а также гидрокси калия с образованием соответственно 4-этоксипроизводного (XIX) и 3-метил-4-оксо-1-(2-пиридил)-5-циано-4,5,6,7-тетрагидроиндазола (XX). Интенсивная полоса поглощения карбонильной группы последнего обнаруживается при 1686, а $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ при 2250 см^{-1} . Цианокетон XX получен также действием гидроксиламина на 4-ацетокси-5-формилиндазол XV в пиридине.



I R = 2-C₅H₄N, R¹ = H; II R = 2-C₅H₄N, R¹ = Ph; III R = Ph, R¹ = H; IV R = 2-C₅H₄N, R¹ = H, R² = NH₂; V R = 2-C₅H₄N, R¹ = Ph, R² = NH₂; VI R = 2-C₅H₄N, R¹ = H, R² = Ph; VII R = 2-C₅H₄N, R¹ = H, R² = 3-C₅H₄N; VIII R = 2-C₅H₄N, R¹ = H, R² = 4-C₅H₄N; IX R = 2-C₅H₄N, R¹ = H, R² = C₆H₄CONH₂(4); X R = Ph, R¹ = H, R² = 3-C₅H₄N; XI R = Ph, R¹ = H, R² = 4-C₅H₄N; XII R = Ph, R¹ = H, R² = C₆H₄CONH₂(4); XIII, XV R = 2-C₅H₄N, R¹ = H; XIV, XVI R = 2-C₅H₄N, R¹ = Ph; XVII—XX R = 2-C₅H₄N

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord IR-75 для суспензий веществ в вазелиновом масле (1800...1500 см⁻¹) и гексахлорбутадиене (3600...2000 см⁻¹). Частоты колебаний связей C—H в области 3050...2800 см⁻¹ не указаны. Спектры ПМР сняты в CDCl₃ и DMSO-D₆ на спектрометре Bruker WH 90/DS (90 МГц), внутренний стандарт ТМС. Выход, температура плавления, брутто-формула и данные элементного анализа приведены в табл. 2. Соединение IX малорастворимо даже в гексаметаноле и получить для него корректный спектр ПМР не удалось.

8-Амино-1-метил-3-(2-пиридил)- (IV) и 1-метил-3-(2-пиридил)-5-фенил-4,5-дигидропиразоло[5,4-*h*]хиназолины (V). Кипятят 6 ч 3 ммоль хлоральдегида I или II и 5 ммоль карбоната гуанидина в растворе этилата натрия, приготовленном из 10 ммоль натрия и 30 мл абсолютного этанола, упаривают реакционную смесь на ротационном испарителе наполовину, остаток разбавляют 15 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3,8-Диарил-1-метил-4,5-дигидропиразоло[5,4-*h*]хиназолины (VI—XII). Кипятят 6 ч 2 ммоль хлоральдегида I или III с эквимолярным количеством гидрохлорида соответствующего ариламина в растворе этилата натрия, приготовленном из 4 ммоль натрия и 20 мл абсолютного этанола. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 50 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола, за исключением пиридина XII, который кристаллизуют из ДМФА.

5-Гидроксииминометил-3-метил-1-(2-пиридил)-4-хлор-6,7-дигидроиндазол (XIII). Кипятят 3 ч 2,16 г (8 ммоль) хлоральдегида I и 0,56 г (8 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина в 20 мл пиридина. После охлаждения реакционную смесь разбавляют 60 мл воды, выделившийся осадок индазола XIII отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

5-Гидроксииминометил-3-метил-1-(2-пиридил)-4-хлор-6-фенил-6,7-дигидроиндазол (XIV). Кипятят 3 ч раствор 1,75 г (5 ммоль) альдегида II, 0,35 г (5 ммоль) гидрохлорида гидрокси-

ИК спектры и спектры ПМР соединений IV—XX

Соединение	ИК спектры, ν , см^{-1}	Спектры ПМР, δ , м. д.
1	2	3
IV	1654, 1592, 1550; 3350, 3150	($\text{CDCl}_3 + \text{DMCO}$) 2,61 (3H, c, CH_3); 2,86 (2H, м, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,46 (2H, м, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 5,52 (2H, уш. с, NH_2); 7,23 (1H, м, Py); 7,87 (2H, м, Py); 8,01 (1H, с, $=\text{CH}-$); 8,43 (1H, м, $^3J = 5$ Гц, Py)
V	1660, 1596, 1580, 1538; 3520, 3400	(CDCl_3) 2,67 (3H, с, CH_3); 3,54...4,37 (3H, м, CH_2CHCH_2); 4,99 (2H, уш. с, NH_2); 7,21 (6H, м, C_6H_5 , Py); 7,62 (1H, с, $=\text{CH}-$); 7,81 (2H, м, Py); 8,30 (1H, м, Py)
VI	1584, 1548	(CDCl_3) 2,83 (3H, с, CH_3); 3,01 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,57 (2H, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,14 (1H, м, Py); 7,43...8,46 (9H, м, C_6H_5 , Py, $=\text{CH}-$)
VII	1584, 1550	(CDCl_3) 2,83 (3H, с, CH_3); 3,01 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,57 (2H, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,14 (1H, м, Py); 7,43...8,46 (9H, м, C_6H_5 , Py, $=\text{CH}-$) VII 1582, 1550 (CDCl_3) 2,81 (3H, с, CH_3); 3,08 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,61 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,32 (2H, м, Py); 7,81 (1H, м, Py); 7,99 (1H, м, Py); 8,41 (2H, м, Py, $=\text{CH}-$); 8,72 (2H, м, Py); 9,68 (1H, уш. с, Py)
VIII	598, 1584, 1548	(CDCl_3) 2,81 (3H, с, CH_3); 3,08 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,61 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,14 (1H, м, Py); 7,79 (2H, м, Py); 8,30 (2H, м, $^3J = 6$ Гц, Py); 8,39 (1H, м, Py); 8,50 (1H, с, $=\text{CH}-$); 8,74 (2H, м, $^3J = 6$ Гц, Py)
IX	1654, 1616, 1580, 1538; 3400, 3180	
X	1582, 1550	(CDCl_3) 2,81 (3H, с, CH_3); 3,08 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,63 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,32 (2H, м, Py, Ph); 7,86 (2H, м, Py, Ph); 8,41 (1H, м, Py, Ph); 8,45 (1H, с, $=\text{CH}-$); 8,68 (2H, м, Py, Ph); 9,68 (1H, уш. с, Py)
XI	1584, 1546, 1506	(CDCl_3) 2,86 (3H, с, CH_3); 3,06 (4H, с, 2CH_2); 7,43 (5H, м, C_6H_5); 8,28 (2H, м, $^3J = 6$ Гц, Py); 8,46 (1H, с, $=\text{CH}-$), 8,70 (2H, м, $^3J = 6$ Гц, Py)
XII	1666, 1615, 1586, 1540, 1510; 3400, 3200	($\text{CDCl}_3 + \text{DMCO}$) 2,74 (3H, с, CH_3); 3,08 (4H, с, 2CH_2); 7,54 (6H, м, $\text{C}_6\text{H}_5 + \text{NH}$); 8,01 (3H, м, $^3J = 8$ Гц, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{NH}$); 8,48 (2H, $^3J = 8$ Гц, C_6H_4); 8,63 (1H, с, $=\text{CH}-$)
XIII	1588, 1578, 1544; 3200...3120	(DMCO) 2,40 (3H, с, CH_3); 2,80 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,33 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,36 (1H, м, Py); 7,91 (2H, м, Py); 8,24 (1H, с, $=\text{CH}-$); 8,44 (1H, м, Py); 11,36 (1H, с, OH)
XIV	1590, 1575, 1544; 3250...3200	(DMCO) 2,50 (3H, с, CH_3); 3,66 (1H, д. д, $^2J = 18$ Гц, $^3J = 10$ Гц, CH_2); 4,03 (1H, д. д, $^2J = 18$, $^3J = 1$ Гц, CH_2); 4,62 (1H, д. д, $^3J = 10$, $^2J = 1$ Гц, CH); 7,18 (5H, м, C_6H_5); 7,23 (1H, м, Py); 7,89 (2H, м, Py); 8,28 (1H, с, $=\text{CH}-$); 8,36 (1H, м, Py); 11,42 (1H, с, OH)
XV	1774, 1680, 1620, 1594, 1578, 1554, 1540	(CDCl_3) 2,27 (3H, с, CH_3); 2,56 (3H, с, CH_3); 2,96 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,51 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,22 (1H, м, Py); 7,84 (2H, м, Py); 8,20 (1H, д. д, $^4J = 1$ Гц, CHO); 8,40 (1H, м, Py)
XVI	1764, 1680, 1660, 1620, 1594, 1582, 1538	(CDCl_3) 2,30 (3H, с, CH_3); 2,56 (3H, с, CH_3); 3,69...4,80 (3H, м, $\text{CH}-\text{CH}_2$); 7,17...8,42 (9H, м, C_6H_5 , Py); 10,12 (1H, с, CHO)
XVII	1628, 1590, 1575, 1556, 1545, 1512	(CDCl_3) 2,57 (3H, с, CH_3); 2,95 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,63 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,26 (1H, м, Py); 7,90 (2H, м, Py); 8,10 (1H, с, $=\text{CH}-$); 8,43 (1H, м, Py)
XVIII	1594, 1578, 1536; 2200	(CDCl_3) 2,49 (3H, с, CH_3); 2,76 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 3,49 (2H, т, $^3J = 7$ Гц, CH_2); 7,20 (1H, м, Py); 7,82 (1H, м, Py); 7,90 (1H, м, Py); 8,37 (1H, м, Py)

1	2	3
XIX	1604, 1580, 1566; 2190	(CDCl ₃) 1,43 (3H, т, ³ J = 7 Гц, CH ₃); 2,41 (3H, с, CH ₃); 2,66 (2H, т, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 3,39 (2H, т, ³ J = 7 Гц, CH ₂); 4,59 (2H, кв, ³ J = 7 Гц, OCH ₂); 7,21 (1H, м, Py); 7,88 (2H, м, Py); 8,44 (1H, м, Py)
XX	1686, 1596, 1575, 1550; 2250	(CDCl ₃) 2,52 (3H, с, CH ₃); 2,52 (2H, м, CH ₂); 3,59 (2H, м, CH ₂); 7,26 (1H, м, Py); 7,90 (2H, м, Py); 8,39 (1H, м, Py)

Таблица 2

Характеристика синтезированных соединений IV—XX

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T _{пл} , °C	Выход, %
		C	H	N	Cl		
IV	C ₁₅ H ₁₄ N ₆	64,50	5,00	29,96		186...188	71
		64,73	5,07	30,20			
V	C ₂₁ H ₁₈ N ₆	70,93	4,98	23,49		232...235	58
		71,17	5,12	23,71			
VI	C ₂₁ H ₁₇ N ₅	74,04	5,01	20,43		179...180	41
		74,31	5,05	20,64			
VII	C ₂₀ H ₁₆ N ₆	70,78	4,70	24,50		211...212	40
		70,57	4,74	24,69			
VIII	C ₂₀ H ₁₆ N ₆	70,66	4,63	24,60		210...212	38
		70,57	4,74	24,69			
IX	C ₂₂ H ₁₈ N ₆ O	69,32	4,61	21,69		> 330	33
		69,10	4,74	21,98			
X	C ₂₁ H ₁₇ N ₅	74,18	5,00	20,38		214	39
		74,31	5,05	20,64			
XI	C ₂₁ H ₁₇ N ₅	74,05	4,92	20,35		198...200	29
		74,31	5,05	20,64			
XII	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O	72,19	4,87	18,30		> 330	40
		72,42	5,02	18,36			
XIII	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₄ O	58,01	4,50	19,22	12,50	215...217	86
		58,24	4,54	19,41	12,28		
XIV	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₄ O	65,60	4,72	15,44	9,50	234...235	60
		65,84	4,70	15,36	9,72		
XV	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	64,37	5,02	14,00		172...173	63
		64,64	5,09	14,13			
XVI	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	70,49	5,20	11,11		133...135	45
		70,76	5,13	11,25			
XVII	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O	66,41	4,65	21,97		139...141	60
		66,65	4,80	22,21			
XVIII	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄	61,90	4,14	20,52	13,00	160...161	65
		62,11	4,10	20,70	13,10		
XIX	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O	68,38	5,70	19,90		109...111	53
		68,55	5,75	19,99			
XX	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O	66,49	4,70	22,02		172...174	50
		66,65	4,80	22,21			

ламина и 0,4 г (5 ммоль) безводного ацетата натрия в 40 мл этанола. Реакционную смесь разбавляют 100 мл воды, осадок оксима XIV отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

4-Ацетокси-3-метил-1-(2-пиридил)-5-формил- (XV) и -6-фенил- (XVI) -6,7-дигидроиндазолы. Кипятят 4 ч раствор 8 ммоль β-хлоральдегида I (соответственно соединения II) в 40 мл 1212

уксусного ангидрида, реакционную смесь охлаждают и выливают в 60 мл воды. Через сутки отфильтровывают выпавший осадок и перекристаллизовывают его из этанола.

8-Метил-6-(2-пиридил)-4,5-дигидроизоксазол[5,4-*e*]индазол (XVII). Кипятят 6 ч смесь 0,60 г (2 ммоль) ацетоксипроизводного XV, 0,21 г (3 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0,25 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия в 30 мл абсолютного этанола, разбавляют раствор 50 мл воды и оставляют на сутки при 0...5 °С. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из 50% этанола.

3-Метил-1-(2-пиридил)-4-хлор-5-циано-6,7-дигидроиндазол (XVIII). Кипятят 3 ч 0,58 г (2 ммоль) оксима XIII и 0,82 г (10 ммоль) безводного ацетата натрия в 40 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь охлаждают, выливают в 30 мл воды, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-Метил-1-(2-пиридил)-5-циано-4-этокси-6,7-дигидроиндазол (XIX). Кипятят 0,54 г (2 ммоль) В-хлорвинилнитрила XVIII в этанольном растворе этилата натрия, приготовленного из 0,10 г (4 ммоль) натрия и 30 мл абсолютного этанола, разбавляют реакционную смесь 60 мл воды. Осадок этоксипроизводного XIX отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

3-Метил-1-(2-пиридил)-4-оксо-5-циано-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (XX). Кипятят 5 ч 0,60 г (2 ммоль) соединения XV, 0,21 г (3 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина в 6 мл сухого пиридина, охлаждают и разбавляют реакционную смесь 50 мл воды. Через сутки отфильтровывают выделившийся осадок, растворяют в 5 мл этилацетата и добавляют к раствору 10 мл петролейного эфира. Быстро отфильтровывают и оставляют фильтрат на сутки в холодильнике. Осадок оксонитрила XX перекристаллизовывают из смеси этилацетат—петролейный эфир (1 : 2).

Тот же оксонитрил XX получен 14-часовым кипячением соединения XVIII с КОН в абсолютном этаноле.

Работа финансировалась Латвийским советом по науке (грант № 96.0545).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стракова И. А., Делятицкая Л. Г., Петрова М. В., Страков А. Я. // ХГС. — 1998. — № 6. — С. 768.
2. Стракова И. А., Страков А. Я., Гудринице Э. Ю. // Изв. АН ЛатвССР. Сер. хим. — 1972. — № 5. — С. 627.

Рижский технический университет, Рига
LV-1658, Латвия
e-mail: marina@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 27.01.98